This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.

File 351:Derwent WPI 1963-2002/UD,UM &UP=200238
(c) 2002 Thomson Derwent

1/5/1
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003746758
WPI Acc No: 1983-742960/198334
XRAM Acc No: C83-079734
3-O-substd. ascorbic acid derivs. - useful as angiogenesis inhibitors, esp. for tumour and arthritis therapy
Patent Assignee: LILLY & CO ELI (ELIL)
Inventor: BARTON R L; BEWLEY J R; BRIGGS S L; KOPPEL G A; PARTON J W
Number of Countries: 012 Number of Patents: 013
Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week	
GB 2114571	A	19830824				198334	B
AU 8310351	A	19830721				198335	
JP 58131978	A	19830806				198337	
FI 8300078	A	19830831				198341	
DK 8300142	A	19830919				198344	
HU 31159	T	19840428				198424	
ES 8403118	A	19840601				198429	
PT 76083	A	19840614				198429	
DD 209455	A	19840509				198436	
ZA 8300173	A	19840711	ZA 83173	A	19830111	198444	
CA 1181078	A	19850115				198508	
ES 8502698	A	19850416				198525	
RO 86439	A	19850330				198544	

Priority Applications (No Type Date): GB 83907 A 19830113
Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
GB 2114571	A		23		

Abstract (Basic): GB 2114571 A
Ascorbic acid derivs. of formula (I) and their salts are new, (where R1 and R2 are H or R1+R2 is a bond; R3 is OH, NH2 or OR4; R4 and R5 are 8-22C alkyl, CH2(2-12C)alkenyl, CH2(2-12C)alkynyl, (1-21C)alkyl-X-(1-21C)alkyl or a gp. of formula (II),(where X is O, CO, S, NH, N(1-5C)alkyl, SO or SO2; and p+q= 1-6; R4 and R5 being opt. substd. by 1 or 2 of Cl, Br, F, I, 2-6C alkoxycarbonyl, PhO, OH, CF3, 1-5C alkoxy, NO2, CN, SO3H, PO3H2, di(1-5C alkyl) amino and phthalimido; R6 is H, F or OR7; R7 and R8 are H, 1-12C alkyl or benzyl, or R7+R8 is CR9R10; R9 and R10 are H, Ar or 1-10C alkyl opt. substd. By halogen or Ar, where Ar is phenyl opt. substd. by 1 or 2 of halogen, OH, 1-5C alkoxy, NO2, CF3 and 1-5C alkyl, provided that only one of R9 and R10 can be H).

(I) are angiogenesis inhibitors useful in the treatment of cancer and arthritis. They inhibit blood vessel proliferation in 3683 Morris hepatoma, metastasis of M109 lung carcinoma, vascularisation of 5123D hepatoma, and collagen-induced oedema. Effective daily doses are 10-100 mg/kg.
Title Terms: SUBSTITUTE; ASCORBIC; ACID; DERIVATIVE; USEFUL; ANGIOGENESIS; INHIBIT; TUMOUR; ARTHRITIS; THERAPEUTIC
Derwent Class: B02; B03
International Patent Class (Additional): C07D-307/62
File Segment: CPI

83

19 日本国特許庁（JP）　　　　11 特許出願公開

12 公開特許公報（A）　　　　昭58—131978

51 Int. Cl.³	識別記号	庁内整理番号	
C 07 D 307/62		7043—4C	43公開 昭和58年(1983) 8月6日
A 61 K 31/34	ABG	6408—4C	発明の数 3
	ADS	6408—4C	審査請求 未請求
	AED	6408—4C	
C 07 D 405/12		8214—4C	
405/14		8214—4C	
407/04		7431—4C ※	（全 21 頁）

54 アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

21 特　願　昭58—5144

22 出　願　昭58(1983) 1月13日

優先権主張　32 1982年1月15日 33 米国(US) 31 339344

72 発 明 者　ゲイリー・エイ・コッペル
アメリカ合衆国インデイアナ州インデイアナポリス・サンセット・レイン7823番地

71 出 願 人　イーライ・リリー・アンド・カンパニー
アメリカ合衆国インデイアナ州インデイアナ・ポリス市イースト・マッカーテイ・ストリート307番

74 代 理 人　弁理士 岩崎光隆　外1名

最終頁に続く

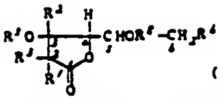
明　細　書

1. 発明の名称

アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

2. 特許請求の範囲

(1) 式（Ⅰ）で表わされる化合物およびその製薬上許容される塩。

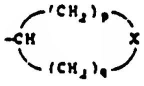


（Ⅰ）

（式中，R^1およびR^2は共に水素を表わすか，または，2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^3はOH，NH_2またはOR⁵を表わす。

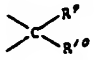
R^4およびR^5はそれぞれ（C_8－C_{22}）アルキル，$-CH_2(C_2-C_{12})$アルケニル，$-CH_2(C_2-C_{12})$アルキニル，$-(C_1-C_{21})$アルキル$-X-(C_1-C_{21})$アルキル（XはO，CO，S，NH，N(C_1－C_3) アルキル，SO またはSO_2を表わす）または



（Xは前記と同意義であり，pとqの合計は1～6である）で表わされる基から選ばれた基を表わし，このR^4およびR^5は非置換かまたは1個もしくは2個のCl，Br，F，I，（C_1－C_3）アルコキシカルボニル，フェノキシ，OH，CF_3，（C_1－C_3）アルコキシ，ニトロ，－CN，$-SO_3H$，$-PO_3H_2$，ジ（C_1－C_3）アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^6はH，F，またはOR⁷を表わす。

R^7およびR^8はそれぞれH，（C_1－C_{12}）アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか，またはR^7およびR^8が一緒になって式



（式中，R^9およびR^{10}はそれぞれ，Hを表わすか，ハロ，フェニルまたは置換フェニル（1個もしくは2個のハロ，ヒドロキシ，（C_1－C_3）アルコキシ，ニトロ，CF_3および（C_1－C_3）アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル）で置換されていてもよい（C_1－C_{10}）アルキル基を表わすか，

または，置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意義を表わす）を表わす。但しR^9およびR^{10}の少なくとも一方はHではない。）で表わされる基を表わす。）

(2) 2位と3位の炭素の間に二重結合を形成している特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(3) アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(2)記載の化合物。

(4) L－アスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(3)記載の化合物。

(5) R^5またはR^6が(C_8-C_{22})アルキルである特許請求の範囲(1)～(4)記載の化合物。

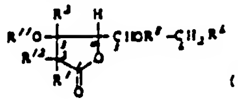
(6) R^4がOR^7で，R^7およびR^8が共に水素である特許請求の範囲(1)～(5)記載の化合物。

(7) R^4がOR^7で，R^7とR^8が一緒になつて式

（式中，R^9およびR^{10}は前記と同意義を表わす）で表わされる基を形成する特許請求の範囲(1)～(5)記載の化合物。

(8) R^7が水素である特許請求の範囲(7)記載の化合物。

(9) (a) 下記式（Ⅱ）

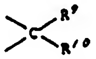


（Ⅱ）

（式中，R^1およびR^2は共に水素を表わすか，または，2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^4はH，F，またはOR^7を表わす。

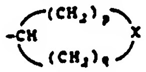
R^7およびR^8はそれぞれH，(C_1-C_{12})アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか，またはR^7およびR^8が一緒になつて式



（式中，R^9およびR^{10}はそれぞれ，Hを表わすか，ハロ，フエニルまたは置換フエニル（1個もしくは2個のハロ，ヒドロキシ，(C_1-C_3)アルコキシ，ニトロ，CF_3および(C_1-C_3)アルキルから選ばれた基で置換されているフエニル）で置換されていてもよい(C_1-C_{10})アルキル基を表わすか，または置換されていてもよいフエニル（置換フエニルは前記と同意義を表わす）を表わす。但しR^9およびR^{10}の少なくとも一方はHではない。）で表わされる基を表わす。

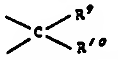
R^{11}はHまたはR^7を表わし，R^{12}はOH，OR^6またはNH_2を表わす。但し，R^{11}がH以外の場合はR^{12}はOHである。

R^5およびR^6はそれぞれ(C_8-C_{22})アルキル，$-CH_2(C_2-C_{12})$アルケニル，$-CH_2(C_2-C_{12})$アルキニル，$-(C_1-C_{21})$アルキル－X－(C_1-C_{21})アルキル（XはO，CO，S，NH，$N(C_1-C_3)$アルキル，SOまたはSO_2を表わす）または

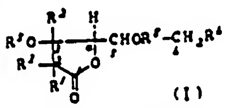


（Xは前記と同意義であり，pとqの合計は1～6である）で表わされる基から選ばれた基を表わし，このR^5およびR^6は非置換かまたは1個もしくは2個のCl，Br，F，I，(C_1-C_3)アルコキシカルボニル，フエノキシ，OH，CF_3，(C_1-C_3)アルコキシ，ニトロ，$-CN$，$-SO_3H$，$-PO_3H_2$，ジ(C_1-C_3)アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。）で表わされる化合物を，式R^5ZまたはR^6Z（Zは脱離基を表わし，R^5およびR^6は前記と同意義である）で表わされるアルキル化剤と，塩基の存在下に反応させるか，または，

(b) R^{11}がH以外であり，R^4がOR^7を表わし，R^7およびR^8が一緒になつて式



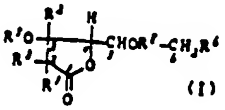
（式中，R^9およびR^{10}は前記と同意義である）で表わされる基を表わす（Ⅱ）式の化合物を酸加水分解して（Ⅰ）式



（Ⅰ）

（式中，R^3はOH，NH_2またはOR^6を表わす。R^8は水素を表わす。R^1，R^2，R^6，R^5およびR^4は前記

均意義である。但し、R^7は水素である。）
で表わされる化合物を得ることを特徴とする(I)式

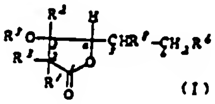


(I)

（式中、R^1,R^2,R^3およびR^5は前記と同意義を表わし、R^6およびR^8は(1)と同意義を表わす。）で表わされる化合物を製造する方法。

(10) R^8またはR^9が(C_8-C_{22})アルキルである特許請求の範囲(9)記載の方法。

(11)活性成分として(I)式で表わされる化合物およびその製薬上許容される塩を、1種以上の製薬上許容される賦形剤または担体と共に含有する医薬組成物。

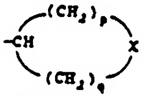


(I)

（式中、R^1およびR^2は共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^5はOH、NH_2またはOR^8を表わす。

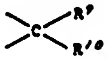
R^8およびR^9はそれぞれ(C_1-C_{22})アルキル、$-CH_2(C_2-C_{12})$アルケニル、$-(CHR^{11})_m-Y-R^{10}$（mは0から12、YはO、Sまたは単結合を表わす。R^{11}はHまたは(C_1-C_3)アルキルおよびR^{10}は(C_3-C_8)シクロアルキル、(C_3-C_8)シクロアルケニル、(C_7-C_{12})ビシクロアルキル、(C_7-C_{12})ビシクロアルケニルまたはアリールを表わす）、$-CH_2(C_2-C_{12})$アルキニル、$-(C_1-C_{21})$アルキル$-X-(C_1-C_{21})$アルキル（XはO、CO、S、NH、$N(C_1-C_3)$アルキル、SOまたはSO_2を表わす）または



（Xは前記と同意義であり、pとqの合計は1〜6である）で表わされる基から選ばれた基を表わし、このR^8およびR^9は非置換かまたは1個もしくは2個のCl、Br、F、I、(C_1-C_3)アルコキシカルボニル、フエノキシ、OH、CF_3、(C_1-C_3)アルコキシ、ニトロ、$-CN$、$-SO_3H$、$-PO_3H_2$、ジ(C_1-C_3)アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^6はH、F、またはOR^7を表わす。

R^7およびR^8はそれぞれH、(C_1-C_{12})アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか、またはR^7およびR^8が一緒になって式



（式中、R^9およびR^{10}はそれぞれ、Hを表わすか、ハロ、フエニルまたは置換フエニル（1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、(C_1-C_3)アルコキシ、ニトロ、CF_3および(C_1-C_3)アルキルから選ばれた基で置換されているフエニル）で置換されていてもよい(C_1-C_{10})アルキル基を表わすか、または、置換されていてもよいフエニル（置換フエニルは前記と同意義を表わす）を表わす。但しR^9およびR^{10}の少なくとも一方はHではない。）で表わされる基を表わす。）

3 発明の詳細な説明

本発明は脈管形成阻害および関節炎阻害活性を示す化合物に関する。

脈管形成は新しい血管の形成過程を意味し、新しい血管が急増する現象は、腫瘍増殖、糖尿病、乾癬、リウマチ性関節炎（パンヌス形成）など種々の疾病時にみられる。

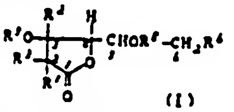
自然に存在する脈管形成阻害物質はこれまでに幾つかの研究グループの手により軟骨から採取されており、この脈管形成阻害物質は、膠原酵素(collagenase)などの種々の酵素を阻害することが分っている（T. H. Maugh II，"脈管形成阻害物質は多くの疾病を関連づけている" Science，212：1374〜75（1981年））。また、軟骨の脈管形成阻害物質は、軟骨細胞、骨殻の役目を担う細胞の急増を阻害することが報告されている。

軟骨および他の天然物質から採取された脈管形成阻害物質は蛋白質である。これらは、極少量しか入手できず、その特性は充分検討されていない。

既知の構造の脈管形成阻害および関節炎阻害化

合物が有効用量で提供されることが望ましい。

本発明は[illegible]および[illegible]活性を示す化合物を提供する。より詳しくは、本発明は(I)式で表わされる化合物およびその製薬上許容される塩を提供する。

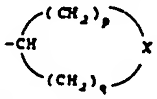


(I)

(式中、R^1およびR^2は共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^3はOH, NH_2またはOR^5を表わす。

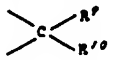
R^4およびR^5はそれぞれ(C_1-C_{22})アルキル、$-CH_2(C_2-C_{12})$アルケニル、$-CH_2(C_2-C_{12})$アルキニル、$-(C_1-C_{21})$アルキル$-X-(C_1-C_{21})$アルキル(XはO, CO, S, NH, $N(C_1-C_3)$アルキル、SOまたはSO_2を表わす)または



(Xは前記と同意義であり、pとqの合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を表わし、このR^4およびR^5は非置換かまたは1個もしくは2個のCl, Br, F, I, (C_1-C_3)アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH, CF_3, (C_1-C_3)アルコキシ、ニトロ、$-CN$, $-SO_3H$, $-PO_3H_2$, ジ(C_1-C_3)アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^6はH, F, またはOR^7を表わす。

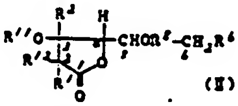
R^7およびR^8はそれぞれH, (C_1-C_{12})アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか、またはR^7およびR^8が一緒になって式



(式中、R^9およびR^{10}はそれぞれ、Hを表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、(C_1-C_3)アルコキシ、ニトロ、CF_3および(C_1-C_3)アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい(C_1-C_{10})アルキル基を表わすか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同意義を表わす)を表わす。但しR^9およびR^{10}の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を表わす。〕

本発明は、更に、

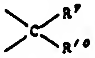
(a) 下記式(II)



(II)

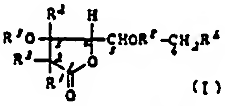
〔R^1, R^2, R^6およびR^8は前記と同意義である。R^{11}はHまたはR^4(前記で定義)を表わし、R^{12}はOH, OR^5(前記で定義)またはNH_2を表わす。但し、R^{11}がH以外の場合はR^{12}はOHである。〕で表わされる化合物を、式R^4ZまたはR^5Z(式中Zはp-トシル、メシルまたは硫酸ジアルキル残基などのハロゲンまたはハロゲン類似離脱基を表わし、R^4およびR^5は前記と同意義である)で表わされるアルキル化剤と、アルカリ金属低級アルカノレートなどの塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させるか、または、

(b) R^{11}がH以外であり、R^6がOR^7を表わし、R^7およびR^8が一緒になって式



(式中、R^9およびR^{10}は前記と同意義である)で表わされる基を表わす(II)式の化合物を酸加水分解して(I)式で表わされる化合物(但しR^7およびR^8は水素を表わす)を製造する方法も提供する。

本発明の別の側面は、医薬として用いる(I)式の化合物およびその製薬上許容し得る塩を提供することである。



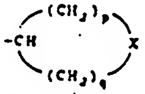
(I)

(式中、R^1およびR^2は共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^3はOH, NH_2またはOR^5を表わす。

R^4およびR^5はそれぞれ(C_1-C_{22})アルキル、$-CH_2(C_2-C_{12})$アルケニル、$-(CHR^{13})_m-Y-R^{14}$(mは0から12、YはO、Sまたは単結合を表わす。R^{13}はHまたは(C_1-C_3)アルキルおよび

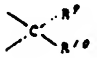
R^{14}は(C_3-C_8)シクロアルキル,(C_3-C_8)シクロアルケニル,(C_7-C_{12})ビシクロアルキル,(C_7-C_{12})ビシクロアルケニルまたはアリールを表わす),$-CH_2(C_2-C_{12})$アルキニル,$-(C_1-C_{21})$アルキル$-X-(C_1-C_{21})$アルキル(XはO,CO,S,NH,$N(C_1-C_8)$アルキル,SOまたはSO_2を表わす)または



(Xは前記と同意義であり,pとqの合計は1～6である)で表わされる基から選ばれた基を表わし,このR^4およびR^5は非置換かまたは1個もしくは2個のCl,Br,F,I,(C_1-C_3)アルコキシカルボニル,フェノキシ,OH,CF_3,(C_1-C_3)アルコキシ,ニトロ,$-CN$,$-SO_3H$,$-PO_3H_2$,ジ(C_1-C_3)アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^6はH,F,またはOR^7を表わす。

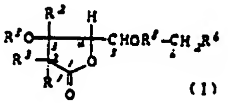
R^7およびR^8はそれぞれH,(C_1-C_{12})アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか,またはR^7およびR^8が一緒になって式



(式中,R^9およびR^{10}はそれぞれ,Hを表わすか,ハロ,フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ,ヒドロキシ,(C_1-C_3)アルコキシ,ニトロ,CF_3および(C_1-C_3)アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい(C_1-C_{16})アルキル基を表わすか,または,置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同意義を表わす)を表わす。但しR^9およびR^{10}の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を表わす。〕

本発明はまた,活性成分として(I)式の化合物およびその製薬上許容し得る塩を,1種以上の製薬上許容し得る賦形剤と共に含有する医薬組成物により,具体化される。

(以下余白)



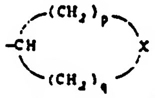
(I)

(式中,R^1およびR^2は共に水素を表わすか,または,2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^3はOH,NH_2またはOR^8を表わす。

R^4およびR^5はそれぞれ(C_1-C_{22})アルキル,$-CH_2(C_2-C_{12})$アルケニル,$-(CHR^{13})_m-Y-R^{14}$(mは0から12,YはO,Sまたは単結合を表わす。R^{13}はHまたは(C_1-C_8)アルキルおよびR^{14}は(C_3-C_8)シクロアルキル,(C_3-C_8)シクロアルケニル,(C_7-C_{12})ビシクロアルキル,(C_7-C_{12})ビシクロアルケニルまたはアリールを表わす),$-CH_2(C_2-C_{12})$アルキニル,$-(C_1-C_{21})$アルキル$-X-(C_1-C_{21})$アルキル(XはO,CO,S,NH,$N(C_1-C_8)$アルキル,SOまたはSO_2を表わす)または

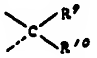
(以下余白)



(Xは前記と同意義であり,pとqの合計は1～6である)で表わされる基から選ばれた基を表わし,このR^4およびR^5は非置換かまたは1個もしくは2個のCl,Br,F,I,(C_1-C_3)アルコキシカルボニル,フェノキシ,OH,CF_3,(C_1-C_3)アルコキシ,ニトロ,$-CN$,$-SO_3H$,$-PO_3H_2$,ジ(C_1-C_3)アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^6はH,F,またはOR^7を表わす。

R^7およびR^8はそれぞれH,(C_1-C_{12})アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか,またはR^7およびR^8が一緒になって式

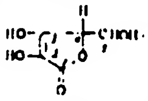


(式中,R^9およびR^{10}はそれぞれ,Hを表わすか,ハロ,フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ,ヒドロキシ,(C_1-C_3)アルコキ

ル、ニトロ、CF_3および$(C_1\text{-}C_3)$アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル）で置換されていてもよい$(C_1\text{-}C_{10})$アルキル基を表わすか、または、置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意義を表わす）を表わす。但しR^9およびR^{10}の少なくとも一方はHではない。）で表わされる基を表わす。〕

（Ⅰ）式において、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成しR^4が OH である化合物は、アスコルビン酸またはイソアスコルビン酸のエーテル類を表わす。R^1とR^2が共に水素でありR^4が OH である化合物は、ジヒドロアスコルビン酸またはジヒドロイソアスコルビン酸のエーテル類を表わす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、R^3がNH_2、R^4が OH を表わす化合物はスコルバミン酸（scorbamic acid）のエーテル類を表わす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、R^4がHまたはFを表わす化合物は、デオキシアスコルビン酸のエーテル類を表わす。

アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸は（Ⅲ）式で表わすことができる。



（Ⅲ）

（Ⅲ）式において、4位と5位の炭素は不斉炭素であるので、（Ⅲ）式は3－ケトヘキサウロン酸ラクトン（エノール型）の4つの立体異性体を表わす。この4つの立体異性体の絶対的立体化学配置およびそれぞれに対応する名称は以下の通りである。

C_4(R)C_5(S)－3－ケトヘキサウロン酸ラクトン（エノール型）：L－アスコルビン酸

C_4(R)C_5(R)－3－ケトヘキサウロン酸ラクトン（エノール型）：D－イソアスコルビン酸

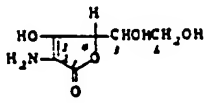
C_4(S)C_5(R)－3－ケトヘキサウロン酸ラクトン（エノール型）：D－アスコルビン酸

C_4(S)C_5(S)－3－ケトヘキサウロン酸ラクトン（エノール型）：L－イソアスコルビン酸

L－アスコルビン酸（ビタミンC）は3－オキソ－L－グロフラノラクトン（エノール型）とも称され、L－グロフラノーズの誘導体である。同様に、D－アスコルビン酸はD－グロフラノーズの誘導体である。イソアスコルビン酸はグルコフラノーズの誘導体である。上記（Ⅲ）式の4つの化合物は、体系的に2－オキソ－3,4－ジヒドロキシ－5－（1,2－ジヒドロキシエチル）－2,5－ジヒドロフランの誘導体として命名できる。即ち、L－アスコルビン酸ならば、C_4(R)C_5(S)－2－オキソ－3,4－ジヒドロキシ－5－（1,2－ジヒドロキシエチル）－2,5－ジヒドロフランとなる。しかし、ヘキサウロン酸を用いた命名法で以後（Ⅲ）式の化合物を称することにする。

（以下余白）

スコルバミン酸およびイソスコルバミン酸は（Ⅳ）式で表わされる。



（Ⅳ）

（Ⅳ）式の化合物は、体系的に2－オキソ－3－アミノ－4－ヒドロキシ－5－（1,2－ジヒドロキシエチル）－2,5－ジヒドロフランと称される。しかし、（Ⅲ）式の化合物の一般名と同じように、上記の化合物は、3－ケト－2－アミノヘキサウロン酸ラクトン（エノール型）の異性体として称することにする。上記の分子中においても同様に4位と5位の2つの不斉炭素が存在するので、上記式により4つの立体異性体が表現され、その絶対的配置は以下の通りである。

C_4(R)C_5(S)－3－ケト－2－アミノヘキサウロン酸ラクトン（エノール型）：L－スコルバミン酸

C_4(R)C_5(R)－3－ケト－2－アミノヘキサウ

としても，2位と3位のヒドロキシル基とアルキル化剤との相対的反応性により，ある程度の反応が2位で起こる。かくして形成したモノおよびジエーテル体の混合物は，クロマトグラフィーにより容易に分離し得る。R^5およびR^6が共に水素である場合，R^5とR^6のどちらか一方が部分的にアルキル化されて，例えば，3位と5位にエーテル基を有するジエーテル体を形成することも起こり得るが，このようなジエーテル体もクロマトグラフィーで分離できる。

上記の反応は，DMSO（ジメチルスルホキシド），DMF（N,N－ジメチルホルムアミド），アセトニトリル，ニトロメタン，ジエチルスルホキシドなどの不活性共通溶媒中で行なう。反応は0℃～80℃の範囲内の都合の良い温度で行ない得るが，通常は常温で行なう。好ましい塩基はナトリウムメトキシドである。

ある特定の条件下では，特に5位または6位のヒドロキシとの競合反応が起こる場合は（L－アスコルビン酸エーテル合）L－アスコルビン酸の5,6－アセトニド（Ⅶ）式に於いてR^5とR^6が一緒になつて、1－メチルエチリデン基を形成している）をアルキル化し，酸（酢酸，1% HClなど）で処理してケタール基を除去することにより特に満足な形で調製し得る。この方法により2位および／または3位のエーテル基に影響を与えることなくケタール基を選択的に加水分解できる。

出発物質である（Ⅷ）式で表わされるケタールおよびアセタールは，ジオキサンまたは他の不活性無水共通溶媒中で適量のルイス酸（例えば塩化亜鉛など）の存在下で反応させるなどの常法により製造する。

スコルバミン酸のエーテル，ケタールおよびアセタールはアスコルビン酸やイソアスコルビン酸のエーテルなどと同じ方法で製造するが，環上の2位の炭素にはアミノ官能基が付加しているので3位でしかエーテルが形成されないことは自明である。

R^1およびR^2が共に水素である（Ⅰ）式の化合物は，アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸に関して上記で例示した方法を用いてジハイドロアスコルビン酸から直接製造する。

以下に実施例を示して本発明を更に例示する。

実施例1

3－O－n－ブチル－L－アスコルビン酸（化合物1）

L－アスコルビン酸（33g），ナトリウムメトキシド（10.2g），ヨウ化n－ブチル（34.5g）およびDMSO（250ml）から成る組成で反応液を調製し，常温で撹拌して，薄層クロマトグラフィーで反応の経過を追跡した。24時間後，反応液を酢酸エチル（500ml）に加えた。上記の反応で生成する3－O－n－ブチル－L－アスコルビン酸が沈殿するのでこれを沪取し，沪液にトルエン（300ml）を加えると，更に沈殿が生成した。得られた沈殿を合し，メタノール（500ml）に溶解した。（重量＝約20g）採取した黄色結晶をメタノール（500ml）に溶解し，シリカゲル（45g）を加えて，溶液を真空下に蒸発乾固した。

クロマトグラフィーのカラムは以下の方法で調製した。シリカ60（100g）をヘキサン（500ml）と混和して，3～5mmの厚さの海砂を載せたグラスウール栓を有するガラスのクロマトグラフィーカラムに窒素雰囲気中で充填した。シリカゲルを約20分間を要して緻密に充填し，更に2～4mm厚さの海砂を載せた。どちらの場合も海砂を平らにすることが必要であつた。次に，シリカー沈殿乾燥混合物をヘキサンと混和し，この混液をカラムの最上部に注意深く加えた。次に，ヘキサンに混和したシリカ（約5g）を加えた。2つの新しいシリカ層が緻密に詰まるまで，カラムを再び窒素雰囲気中に15～20分間放置した。最後に，層状の砂（3～6mm厚さ）を加えた。

クロマトグラムは以下の様にして展開した。酢酸エチルとトルエンの1：1混液（8l）をカラムに通じたが，所望のL－アスコルビン酸エーテルは殆んど溶出されなかつた。次に，酢酸エチルとトルエンの3：1混液（4l）を溶離液としてカラムに通じると，所望のエーテルの殆んどが溶

出した。溶媒を蒸発させると、3－O－n－ブチル－L－アスコルビン酸が得られた。その分析値は以下の如くである。

計算値：C，51.72；H，6.94

実測値：C，51.43；H，6.72

マス・スペクトル・ピーク：232（分子イオン），172，143，100，85，71，57，41，29

上記の方法で製造される他の化合物としては以下のものが挙げられる。

3－O－（2，6－ジクロロベンジル）－L－アスコルビン酸（化合物2）

計算値：C，46.59；H，3.61；Cl，21.16

実測値：C，46.34；H，3.53；Cl，20.88

マス・スペクトル・ピーク：428（分子イオン），192

3－O－アリル－L－アスコルビン酸（化合物3）

マス・スペクトル・ピーク：216（分子イオン），156，58，40

2，3－ジ－（O－アリル）－L－アスコルビン酸（化合物4）

計算値：C，56.25，H，6.29

実測値：C，56.12，H，5.93

マス・スペクトル・ピーク：256（分子イオン），216，174，58，40

3－O－n－ドデシル－L－アスコルビン酸（化合物5）

収量＝L－アスコルビン酸3.30gから7.183g

マス・スペクトル・ピーク：344（分子イオン），284，177，143，116，100，85，71，61，57，43，29

3－O－（3－ブロモベンジル）－L－アスコルビン酸（化合物6）

収量＝L－アスコルビン酸17.6gから3.986g

計算値：C，45.24；H，3.80；Br，23.15

実測値：C，45.45；H，3.57；Br，22.94

pKa＝10.30

3－O－（3－フルオロベンジル）－L－アスコルビン酸（化合物7）

収量＝L－アスコルビン酸2.33gから4.194g

計算値：C，54.93；H，4.61；F，6.68

実測値：C，55.07；H，4.42；F，6.49

マス・スペクトル：284（分子イオン）

3－O－（10－カルボキシ－n－デシル）－L－アスコルビン酸（化合物8）

計算値：C，56.66；H，7.83

実測値：C，56.93；H，7.55

マス・スペクトル・ピーク：361（分子イオン），58

3－O－n－ペンタデシル－L－アスコルビン酸（化合物9）

収量＝L－アスコルビン酸15.2gから3.6g

2，3－ジ－（O－n－ペンタデシル）－L－アスコルビン酸（化合物10）〔モノエーテル体と同じ反応液から単離〕

計算値：C，72.49；H，11.48

実測値：C，72.64；H，11.28

収量・1.26g

3－O－（2－ブロモエトキシエチル）－L－アスコルビン酸（化合物11）

計算値：C，36.72；H，4.62；Br，24.43

実測値：C，36.46；H，4.92；Br，24.23

マス・スペクトル・ピーク：328，326，382，58

3－O－（3－フェノキシプロピル）－L－アスコルビン酸（化合物12）

計算値：C，58.06；H，5.85

実測値：C，58.17；H，5.39

マス・スペクトル・ピーク：310（分子イオン）

3－O－（2－フタルイミドエチル）－L－アスコルビン酸（化合物13）

マス・スペクトル・ピーク：349（分子イオン），193，174，161，148，130，102，76，44，25

3－O－（n－ヘキサデシル－L－アスコルビン酸（化合物14）

計算値：C，65.97；H，10.07；O，23.97

実測値：C，66.24；H，9.84；O，24.07

測定：pKa＝11.10

赤外線スペクトル：ν 1730，1695，1680cm^{-1}

2，3－ジ－（O－n－ヘキサデシル）－L－ア

スコルビン酸（化合物13）

計算値：C, 73.03; H, 11.61; O, 13.36

実測値：C, 72.92; H, 11.88; O, 13.07

赤外線スペクトル：ν 1740, 1680 cm^{-1}

融点：測定できる基無し

3-O-n-ヘプタデシル-L-アスコルビン酸（化合物16）

計算値：C, 66.63; H, 10.21

実測値：C, 66.37; H, 9.93

赤外線スペクトル：ν 1760, 1710, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク：414（分子イオン），334, 177, 116, 97

3-O-n-オクタデシル-L-アスコルビン酸（化合物17）

計算値：C, 67.26; H, 10.35

実測値：C, 67.42; H, 10.37

赤外線スペクトル：ν 1737, 1705, 1690 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク：428（分子イオン），297, 98, 63

2,3-ジ-n-オクタデシル-L-アスコルビン酸（化合物18）

計算値：C, 74.07; H, 11.84

実測値：C, 74.34; H, 12.07

赤外線スペクトル：ν 1770, 1680 cm^{-1}

3-O-n-アイコシル-L-アスコルビン酸（化合物19）

マス・スペクトル：456（分子イオン）

赤外線スペクトル：ν 1690, 1705, 1738, 3436 cm^{-1}

3-O-ベンジル-L-アスコルビン酸（化合物20）

計算値：C, 58.65; H, 5.30

実測値：C, 58.53; H, 5.60

マス・スペクトル・ピーク：266（分子イオン），228, 166, 148, 107, 91

赤外線スペクトル：ν 1760, 1693 cm^{-1}

3-O-(3-クロロベンジル)-L-アスコルビン酸（化合物21）

計算値：C, 51.93; H, 4.36; Cl, 11.79

実測値：C, 51.77; H, 4.10; Cl, 12.09

赤外線スペクトル：ν 1740, 1690, 1680 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク：300（分子イオン），240, 147, 125, 89

3-O-(4-クロロベンジル)-L-アスコルビン酸（化合物22）

計算値：C, 51.93; H, 4.36; Cl, 11.79

実測値：C, 51.71; H, 4.21; Cl, 11.86

赤外線スペクトル：ν 1735, 1695 cm^{-1}

^{13}C NMR：δ 170.36, 150.09, 135.62, 132.82, 129.53, 128.42, 119.73, 74.63, 71.06, 62.38, 61.82

3-O-(3-トリフルオロメチルベンジル)-L-アスコルビン酸（化合物23）

計算値：C, 50.31; H, 3.92; F, 17.05

実測値：C, 50.59; H, 3.40; F, 17.00

赤外線スペクトル：ν 1735, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク：334（分子イオン），295, 274, 228, 139

^{13}C NMR：δ 170.32, 149.94, 119.83, 74.66, 71.14, 68.62, 61.81

3-O-(3-メチルベンジル)-L-アスコルビン酸（化合物24）

計算値：C, 60.00; H, 5.75

実測値：C, 60.21; H, 5.82

赤外線スペクトル：ν 1740, 1685, 1675 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク：280（分子イオン），262, 186, 162, 134, 105, 91

3-O-(2,5-ジメチルベンジル)-L-アスコルビン酸（化合物25）

計算値：C, 61.22; H, 6.17

実測値：C, 61.02; H, 6.22

赤外線スペクトル：ν 1735, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク：294（分子イオン），176, 158, 147, 131, 119, 91

3-O-n-オクタデシル-D-アスコルビン酸（化合物26）

計算値：C, 67.3; H, 10.4

実測値：C, 67.1; H, 10.4

赤外線スペクトル：ν 1700, 1735, 2840, 2905 cm^{-1}

マス・スペクトル：428（分子イオン）

滴定：pKa＝11.00

3－O－n－オクタデシルイソアスコルビン酸（化合物27）

計算値：C，67.23；H，10.4

実測値：C，66.8；H，9.3

滴定：pKa＝11.60

マス・スペクトル：428（分子イオン）

赤外線スペクトル：ν1695，1735，2840，2905cm⁻¹

3－O－（2－メチルベンジル）－L－アスコルビン酸（化合物28）

計算値：C，60.00，H，5.8；O，34.2

実測値：C，59.9；H，5.5；O，34.1

滴定：pKa＝10.78

マス・スペクトル：M⁺＝280

赤外線スペクトル：ν1683，1730，3370cm⁻¹

2－O－（3－ジメチルアミノプロピル）－3－O－n－オクタデシル－L－アスコルビン酸・塩酸塩（化合物29）

計算値：C，63.31；H，10.26；N，2.55；Cl，6.44

実測値：C，62.?0；H，10.13；N，2.69；Cl，6.66

赤外線スペクトル：ν1762；1673cm⁻¹

滴定：pKa＝8.0

マス・スペクトル・ピーク：513，482，413，344，260，201，160

3－O－（2－クロロベンジル）－L－アスコルビン酸（化合物30）

赤外線スペクトル：ν1690，1760cm⁻¹

マス・スペクトル：300（主たるピーク）

実施例2

3－O－n－ブチル－5，6－O－ベンジリデン－L－アスコルビン酸（化合物31）

実施例1の方法に従って，DMSO（150ml），5，6－O－ベンジリデン－L－アスコルビン酸（化合物33）（15g），ナトリウムメトキシド（224mg）およびヨウ化n－ブチル（10.5g）で反応液を調製した。これを常温で約72時間撹拌して，反応が実質的に完了していることをTLCで確かめた。反応液を酢酸エチル（600ml）で抽出し，酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液（300ml）で抽出した。酢酸エチル抽出液を乾燥し，木炭で脱色し，濾過して，濾液から溶媒を真空除去すると，約15gの残渣を得た。シリカのプレパラティブTLCは3つの帯を示した（メタノール／トルエン／酢酸エチル（1：2：2）溶媒系使用）。所望のn－ブチルエーテルを含む帯をプレパラティブ・プレートからかき取り同じ溶媒系で抽出し，酢酸エチル／トルエン（1：2）溶媒系を用いて再度クロマトグラフィーにかけて，3－O－n－ブチル－5，6－ベンジリデン－L－アスコルビン酸を得た。最終収量：554g。

マス・スペクトル・ピーク：320（分子イオン），247，223，179，149，107，91，77，56，52，43，29，15

上記の方法により更に次の化合物が得られる。

3－（2－メトキシエチル）－5，6－O－ベンジリデン－L－アスコルビン酸（化合物32）

計算値：C，59.62；H，5.63

実測値：C，59.33；H，5.49

マス・スペクトル・ピーク：149，91，77，59，44，30，（弱いピーク）322（M⁺），281，247，223，174，18

実施例3

3－O－n－ブチル－L－アスコルビン酸（化合物1）の別途合成法

実施例2で合成した3－O－n－ブチル－5，6－O－ベンジリデン－L－アスコルビン酸（約0.5g）を氷酢酸（200ml）に溶解し，水（5ml）を加えて常温で撹拌した。約1.5時間後に出発物質のおよそ50～60％が残っていることがTLCにより分った。そこで，反応液を常温で更に48時間撹拌すると，ベンジリデン誘導体から3－O－n－ブチル－L－アスコルビン酸への変換が実質的に完了していることがTLCにより分った。生成物を溶離剤としてメタノール／トルエン／酢酸エチル（1：2：1）を用いたプレパラティブ

析およびその他の物理化学的測定法により，実施例1の生成物が純粋な形で得られたことが分つた。

実施例4

5,6－O－ベンジリデン－L－アスコルビン酸（化合物33）

アスコルビン酸（88.2g）をp－ジオキサン（400ml）中でスラリー化し，塩化亜鉛（200g）をゆつくり加え，得られた混合液を1時間撹拌した。次に，ベンズアルデヒド（100ml，104g）を加えて，室温で約24時間撹拌し，酢酸エチル（500ml）で抽出した。酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液で3回に分けて抽出した。酢酸エチル溶液を乾燥し，活性化した木炭で処理し，セルローズで濾過した。濾液を濃縮すると，5,6－O－ベンジリデン－L－アスコルビン酸が結晶化した。

計算値：C,59.09；H,4.58

実測値：C,59.19；H,4.34

収量＝18.3g

上記の方法で調製される他のアセタール類としては次の様なものが挙げられる。

5,6－O－(2－フエニルエチリデン)－L－アスコルビン酸（化合物34）

計算値：C,60.4；H,5.1

実測値：C,60.3；H,5.2

赤外線スペクトル：ν3238，1735，1664cm^{-1}

マス・スペクトル：M^{+}＝278

5,6－O－ウンデシリデン－L－アスコルビン酸（化合物35）

赤外線スペクトル：ν1665，1730，2840，2920cm^{-1}

滴定：pKa＝4.48

マス・スペクトル：M^{+}＝327

実施例5

5,6－O－(1－メチルエチリデン)－L－アスコルビン酸（化合物36）

L－アスコルビン酸（88g）ジオキサン（400ml），塩化亜鉛（200g）およびアセトン（500ml）で反応液を調製し，室温で1夜撹拌して，トルエン－メタノール（1：1）溶液を溶離剤として用いてシリカ60カラムで洗浄した。洗浄物（600ml）を採取し，溶媒を真空除去した。アセトンを加え，固形生成物を濾取した。この結晶をトルエンで洗浄して，5,6－O－(1－メチルエチリデン)－L－アスコルビン酸を回収した。収量：35.6g。この化合物の物理的性状は以下の如くであつた。

赤外線スペクトル：ν1670，1760，3000，3250cm^{-1}

滴定：pKa＝4.10

マス・スペクトル・ピーク：216(M^{+})，201

上記の方法に従つて，以下のケタールが調製される。

5,6－O－(1－クロロメチルエチリデン)－L－アスコルビン酸（化合物37）

計算値：C,43.1；H,4.4；O,38.3；Cl,14.2

実測値：C,43.4；H,4.5；O,38.2；Cl,13.9

滴定：pKa＝4.10

マス・スペクトル・ピーク：250(M^{+})，201

赤外線スペクトル：ν1670，1725，3000，3300cm^{-1}

5,6－O－(1－ベンジル－2－フエニルエチリデン)－L－アスコルビン酸（化合物38）

計算値：C,68.5；H,5.4

実測値：C,68.2；H,5.6

赤外線スペクトル：ν1660，1740cm^{-1}

滴定：pKa＝4.55

マス・スペクトル・ピーク：369，354，277

（以下余白）

実施例6

3-O-n-オクタデシル-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物39)の調製

5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(20g)、ナトリウムメチレート(5g)、臭化n-オクタデシル(30.9g)およびDMSO(400ml)で調製した反応液を室温で約3日間攪拌した。水および酢酸エチルを加え、酢酸エチル層を分取して、その層に含まれる所望の3-O-n-オクタデシルエーテルを実施例1の方法で精製した。クロマトグラフィー後、精製した3-O-n-オクタデシル-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(約1.62g)を得た。

計算値:C,69.2;H,10.3

実測値:C,69.2;H,10.6

赤外線スペクトル:ν1705,1760,2870,2930cm^{-1}

滴定:pKa=11.4

マス・スペクトル・ピーク:468,453

上記の方法で調製し得る他のエーテル類としては次のようなものが挙げられる。

3-O-(2,5-ジメトキシフェナシル)-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物40)

滴定:pKa=10.39

赤外線スペクトル:ν1700,1730,3340cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク:394,379

3-O-(2-フタルイミドエチル)-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物41)

滴定:pKa=10.32

マス・スペクトル・ピーク:389,374

赤外線スペクトル:ν1710,1780,3220cm^{-1}

3-O-(エトキシカルボニルメチル)-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物42)

赤外線スペクトル:ν1700,1760,3000,3340cm^{-1}

滴定:pKa=9.80

マス・スペクトル・ピーク:302,287

3-O-(2-エトキシエチル)-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物43)

滴定:pKa=10.31

マス・スペクトル・ピーク:288,273

赤外線スペクトル:ν1695,1765,2990cm^{-1}

3-O-(2-ブロモエトキシエチル)-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物44)

計算値:C,42.5;H,5.2

実測値:C,42.7;H,5.4

滴定:pKa=10.4

マス・スペクトル・ピーク:368,353

赤外線スペクトル:ν1700,1770,3010,3300cm^{-1}

2,3-ジ-O-n-オクタデシル-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物45)

滴定:滴定できる基無し

マス・スペクトル:721(M^{+})

2,3-ビス-O-(4-シアノブチル)-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物46)

滴定:滴定できる基無し

赤外線スペクトル:ν1690,1750,2260,3000cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク:378,363

2,3-ビス-O-(4-フルオロベンジル)-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物47)

赤外線スペクトル:ν1690,1765,2905,2940,3005,3065cm^{-1}

滴定:滴定できる基無し

マス・スペクトル・ピーク:432,214

3-O-(4-ニトロベンジル)-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物48)

滴定:pKa=10.10

マス・スペクトル・ピーク：331,336

赤外線スペクトル：ν1700,1770,3360,3420cm^{-1}

3-O-(3-フエノキシプロピル)-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物49)

計算値：C,66.7;H,6.3

実測値：C,59.9;H,5.7

赤外線スペクトル：ν1700,1780,3380,3420cm^{-1}

滴定：pKa=10.7

マス・スペクトル・ピーク：330,335

3-O-n-オクタデシル-5,6-O-(1-クロロメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物50)

計算値：C,64.5;H,9.4;O,19.1;Cl,7.1

実測値：C,64.5;H,9.5;O,19.0;Cl,7.3

滴定：pKa=9.0

マス・スペクトル・ピーク：502,453

赤外線スペクトル：ν1705,1775,2860,2940,3040cm^{-1}

3-O-n-ペンタデシル-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物51)

赤外線スペクトル：ν1710,1780,2870,2940cm^{-1}

滴定：pKa=10.9

マス・スペクトル・ピーク：426,411

2,3-ジ-O-n-ペンタデシル-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物52)

滴定：滴定する基無し

赤外線スペクトル：ν1690,1770,2885,2940cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク：636,621

3-O-(3-フルオロベンジル)-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物53)

計算値：C,59.3;H,5.3;F,5.9

実測値：C,59.1;H,5.1;F,5.6

赤外線スペクトル：ν1705,1760,3320cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク：324,309

2,3-ビス-O-(4-シアノベンジル)-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物54)

マス・スペクトル・ピーク：446,431

滴定：滴定する基無し

赤外線スペクトル：ν1690,1780,2230,2910,3000cm^{-1}

2,3-ビス-O-(2-メチルベンジル)-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物55)

赤外線スペクトル：ν1705,1780,2950,3020cm^{-1}

滴定：滴定する基無し

マス・スペクトル・ピーク：424,409

3-O-(11-ヒドロキシウンデシル)-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物56)

赤外線スペクトル：ν1710,1780,29[illegible]

3540cm^{-1}

滴定：pKa=10.79

マス・スペクトル：M^+ 387

3-O-(4-シアノブチル)-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物57)

滴定：pKa=10.40

赤外線スペクトル：ν1700,1765,3000,3515cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク：297,282

3-O-メチル-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物58)

赤外線スペクトル：ν1700,1770cm^{-1}

^{1}HNMR：δ1.3-1.4(2-重線,6H),3.7-4.5(多重線,7H)

3-O-n-ブチル-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物59)

赤外線スペクトル：ν1700,1770cm^{-1}

^{1}HNMR：δ0.82(三重線,3H),1.3-1.5(多

3-O-n-ヘキシル-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸（化合物60）

赤外線スペクトル：ν1770，1770cm^{-1}

^{1}HNMR：δ0.6（2一重線，6H），1.3-1.6（多重線，12H），4.65-4.7（二重線，1H）

3-O-n-デシル-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸（化合物61）

マス・スペクトル・ピーク：336，345

赤外線スペクトル：ν1700，1770cm^{-1}

^{1}HNMR：δ0.5（2一重線，6H），1.3-1.7（多重線，20H），4.65-4.7（二重線，1H）

3-O-(2-メトキシエチル)-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸（化合物62）

赤外線スペクトル：ν1700，1770cm^{-1}

^{1}HNMR：δ1.3-1.4（2一重線，6H），3.38（一重線，3H），3.6-4.72（多重線，8H）

実施例7

2-O-ベンジル-3-O-n-ヘキサデシル-L-アスコルビン酸（化合物63）の製造

3-O-n-ヘキサデシル-L-アスコルビン酸（0.932g）を無水DMF（7.5ml）に溶解した。この溶液を，磁気攪拌器，乾燥剤の管および滴加用漏斗を装備した50ml容の3頸付丸底フラスコに入れたNaH（2.45ミリモル）の無水DMF（10ml）懸濁液に，室温で窒素雰囲気中ゆっくりと加えた。反応液を25分間（H_2の発生が止まるまで）攪拌すると，3-O-n-ヘキサデシル-L-アスコルビン酸の（2位のヒドロキシの）ナトリウム塩が生成した。塩化ベンジル（0.295g）の無水DMF（2ml）溶液を加え，室温で約30分間攪拌した。反応温度を90℃まで上げ，更に50分間攪拌した。反応液を冷却し，塩化ナトリウム飽和水溶液（食塩水）を加え，酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を食塩水で洗浄して乾燥した。乾燥した抽出物を木炭で脱色し，炉過して，揮発性成分を真空除去した。得られた黄色のシロップを，溶離剤として酢酸エチル-トルエン（1：9）を用いたシリカゲル60のクロマトグラフィーにかけた。TLCで所望の生成物を含有することを確認した分画を合し，溶媒を除去すると，精製した2-O-ベンジル-3-O-n-ヘキサデシル-L-アスコルビン酸を含む黄色のろう状固形物（694mg）を得た。収率：62%。

計算値：C，70.99；H，9.45

実測値：C，71.05；H，9.63

^{1}HNMR：δ7.35（一重線，5H），5.1（一重線，2H）

マス・スペクトル・ピーク：490（M^{+}），459，398，338，295，177，116，91

赤外線スペクトル：ν1761，1672cm^{-1}

腫瘍は（成長過程の一部として）血管の形成を促進させ，その機構により，充分な血液供給系を形成することができるが，前述した如く，本発明化合物は，血管の形成が行なわれる際に脈管形成因子の作用を阻害する。生体内系におけるこの脈管形成因子阻害作用を表わす1つの方法は次の試験方法によるものである。

脈管形成因子を含むライソゾーム-ミトコンドリアのペレットを，3683モリス肝癌（Morris hepatoma）から調製する。このペレットを15%フイコル（ficoll）（7～8ml）で希釈した。この希釈に応じて，ライソゾーム-ミトコンドリアペレットの注射による染色の標準に対して8～10本の屈曲血管（serpentine vessels）が生成するようになる。この際の希釈は，ライソゾーム-ミトコンドリア調製液当りの脈管形成因子の量を，誘起される屈曲血管の数が8～10本の範囲内になるように変化させて調整する。

次に，体重20～22gの15 SPF/ND4系雌性マウスの各々の左側を剃毛し，5匹づつの3群に分ける。第1群には，15%フイコルで希釈したライソゾーム-ミトコンドリア調製液（0.20cc）を体側に皮下注射した。その後，第1群のマウス各々に，被検化合物を標準溶媒に溶解または懸濁した液（0.5cc）を腹腔内投与する。この際，最初の投与濃度は通常300mg/kgとする。この濃度で毒性が現われる場合は，全てのマウスが生

る見るようになる用量まで2倍希釈を行なう。第2群のマウスには、フイコルで希釈したライソゾーム－ミトコンドリア懸濁液（0.2cc）を左側に皮下注射し、溶媒（0.5cc）のみを腹腔内投与する。マウスを24時間後に屠殺し、マウスを各々剃毛した方を上にして解剖台の上に横向きに置く。マウスの皮膚を横腹（flank）から背中にかけて真一文字に切り、前肢の後側から同様に背中にかけて切る。皮膚を背に沿って切り、およそ1×2インチの切片ができるようにする。この皮膚を鉗子と小刀を用いて結合組織から注意深く切り離す。この皮膚切片を裏返しに置くと、皮膚に注射したライソゾーム－ミトコンドリア注入部分が露出する。この皮膚切片を穏やかに平にし、両眼用解剖鏡を用いてライソゾーム－ミトコンドリア注入部分の周りの屈曲血管を観察し、その数を計測する。屈曲血管の数を記録するときは、解剖鏡の倍率を全て同じにする（1×）。各々の群の屈曲血管の数の平均を算出する。そして、下式から阻害率（%）を計算する。

$$阻害率(\%) = \left(1 - \frac{xy(対照群)}{xy(被験薬投与群)}\right) \times 100$$

〔式中、xyとは屈曲血管の平均数を表わす〕

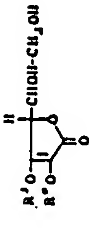
下記の第1表、第2表、第3表に試験結果を示す。

第1表は（I）式においてR⁷及びR⁸が共にHである化合物に関し、第2表はR⁷とR⁸とで1－メチルエチリデン基を形成する化合物に関し、第3表はR⁷とR⁸とがベンジリデン基その他の基を表わす化合物に関する。

本発明化合物の1つである3－O－n－オクタデシル－5,6－O－（1－メチルエチリデン）－L－アスコルビン酸の、腫瘍による血管形成を阻害する活性について種々の用量を用いて試験した。その試験結果を第4表に示す。

（以下余白）

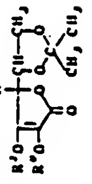
第1表



(Ⅱ)

化合物番号	R^3	R^4	平均阻害率 (%)	投与量範囲 (mg/kg)
2	2,6－ジクロロベンジル	H	56	150－300
5	n－ドデシル	H	59	25－300
6	3－ブロモベンジル	H	74	300
7	3－フルオロベンジル	H	52	25
8	10－カルボキシ－n－デシル	H	41	25
9	n－ペンタデシル	H	50	300
10	n－ペンタデシル	n－ペンタデシル	38	25－300
11	2－ブロモエトキシエチル	H	36	300
12	3－フェノキシプロピル	H	48	300
13	2－フタルイミドエチル	H	55	300
14	n－ヘキサデシル	H	31	25
15	n－ヘキサデシル	n－ヘキサデシル	13	25－150
17	n－オクタデシル	H	82	25－300
18	n－オクタデシル	n－オクタデシル	52	25
21	3－クロロベンジル	H	41	25
22	4－クロロベンジル	H	36	25－300
23	3－トリフルオロメチルベンジル	H	53	25－300
24	3－メチルベンジル	H	54	25
25	2,5－ジメチルベンジル	H	47	25－300
30	2－クロロベンジル	H	55	25

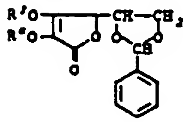
第 2 表



(X)

化合物番号	R^7	R^8	平均阻害率 (%)	投与量範囲 (mg/kg)
36	H	H	48	10
39	n−オクタデシル	H	38−82	25−300
41	2−フタルイミドエチル	H	30	120
42	エトキシカルボニルメチル	H	12	10
44	2−ブロモエトキシエチル	H	71	240
45	n−オクタデシル	n−オクタデシル	18−85	25
46	4−シアノブチル	4−シアノブチル	47−82	25−130
47	4−フルオロベンジル	4−フルオロベンジル	45	325
48	4−ニトロベンジル	H	42−85	130
49	3−フェノキシプロピル	H	36	130
51	n−ペンタデシル	H	13−85	25−130
52	n−ペンタデシル	n−ペンタデシル	13−85	25−130
53	3−フルオロベンジル	H	27−82	25
54	4−シアノベンジル	4−シアノベンジル	36−91	25
56	11−ヒドロキシウンデシル	H	67	130
57	4−シアノブチル	H	37−72	325−130
58	メチル	H	15	10
59	n−ブチル	H	60	10
60	n−ヘキシル	H	41	10
61	n−デシル	H	45	10
62	2−メトキシエチル	H	28 61	10−240

第 3 表



(XI)

R^7	R^8	阻害率(%)
n−ブチル	H	60
2−メトキシエチル	H	31

＊130mg/kg 腹腔内投与

第 4 表

3−O−n−オクタデシル−5,6−O−(1−メチルエチリデン)−L−アスコルビン酸の評価

腹腔内投与量 (mg/kg)	阻害率 (%)	
240	71.78	=74.5
120	66.78.75.71	=72.5
60	72.50	=62.5
30	58.38	=48
15	45.17	=32

更に，本発明化合物は転移が生じる癌の新生物形成阻害剤としても効果があることを見い出した。この阻害活性は，癌転移が起こり易く化学療法剤にはあまり反応しないマジソン肺(M109)癌(Madison lung (M109) carcinoma)を用いた人工転移モデルで観察された。この試験は以下のようにして行なう。

マジソン肺転移検定

マジソン肺(M109)癌は，同質遺伝子のBALB/Cマウスにおいて移植可能な系として，保持される。この腫瘍系はメイソン・リサーチ・インスティチュート(Mason Research Institute, Worcester, Mass)の腫瘍バンクから入手した。腫瘍転移の研究に際しては，皮下で生育した腫瘍を無菌的に除い，はさみで少片に切り刻み，穏やかに室温でトリプシン処理すると，均一な細胞懸濁液が得られる。これをRPMI−1640培地(M.A. Bioproducts, Walkersville, MD)に懸濁する。生存したM109細胞はトリパン・ブルー排除法(Trypan blue exclusion)により決定し，

細胞の濃度は血球計(hemocytometer)により測定する。細胞の数は培地1mlあたり生存細胞1×10^7個に調整する。M109細胞は正常な雌性BALB/Cマウスに腹腔注射する。接種量はマウス1匹当り0.2ml(2×10^6個の細胞)である。腫瘍細胞を接種する2日前に任意に10匹のマウスに被検薬剤を腹腔内投与する。対照群には賦形薬(0.5ml)を偽注射した。1日の死亡数を記録し、各々の群について平均生存期間を算定する。3-O-n-オクタデシル-L-アスコルビン酸に関する試験結果を第5表に示す。陽性対照(positive control)としてはサイトキサン(Cytoxan)を用いた。表中、第1カラムは処理薬剤を、第2および第3カラムは30日または42日目の肺当りの病変の数(±標準誤差)を示す。

(以下余白)

第5表

処理薬剤	肺当りの病変数(平均±標準誤差) 30日目	42日目
エマルホア(Emulphor)(対照)	15.8±4.6	20.6±1.8
サイトキサン(30mg/kg)*	2.4±1.3	---
3-O-n-オクタデシル-L-アスコルビン酸(35mg/kg)	1.8±1.2	18.6±1.3
3-O-n-オクタデシル-L-アスコルビン酸(35mg/kg)+サイトキサン(30mg/kg)	1.6±0.6	毒性

* サイトキサンは12日目から4日毎に腹腔内投与した。

上記の実験における肺転移の成長率と数は適当以下であった。もっと速く発達する癌の病変について更に試験するには、新しい移植可能系を用いた。第6表にこの実験の結果を示すが、ここでは対照としてアスコルビン酸を用いた。

第6表

処理薬剤**	肺当りの病変数(平均±標準誤差) 16日目
エマルホア(対照)	69.8±10.4
アスコルビン酸(100mg/kg)	33.8±9.6
3-O-n-オクタデシル-L-アスコルビン酸(30mg/kg)	10.7±3.4
3-O-n-オクタデシル-L-アスコルビン酸(100mg/kg)	13.0±3.1

** 薬剤は全て0日目から毎日投与した。

本発明で有用な化合物は、比較的無毒性で、マウスにおけるLD_{50}は400または1000mg/kg以上である。

血管形成または血管新生に関する2番目の実験は、分化した腫瘍が非分化(血管新生化)するのに要する時間に基くものである。炎症応答は腫瘍の成長を促進し、遅延期(lag phase)を減じさせる。この試験においては、ラットの背中の剃毛部分に、被検薬剤を(ICFA投与の30分前に)、ICFA(incomplete Freund's adjuvant)とインディア(India)・インクと共に皮内注射して、注射部位をはっきりさせる。被検薬剤を投与しその30分後にICFAを投与するのを1日2回、3日間行なったのち、はっきりした注射部位の外周に腫瘍を移植する。週に一度の割で4週間、動物の体重と腫瘍の大きさ(長さと幅/2)を測る。非分化の腫瘍としてモリス肝癌(5123D)を用いた。

上記の実験方法によれば、3-O-n-オクタデシル-L-アスコルビン酸(10~300mg)を1日に1回または2回経口的に投与すると、非分化の腫瘍の成長を抑制するか、その誘導を4~7日まで遅らせた。ICFA(0.5cc)もそれぞれのラットに1日1回か2回皮下投与した。

3番目の実験は、上記(I)式の化合物の血管形成阻害剤としての活性を示すためのものである。この試験方法とは、コラーゲン関節炎測定法であり以下のようにして行なう。

タイプIIのコラーゲンをストラヴィッチとニニ

ニ(Strawich and Nimni)〔Biochemistry, 10, 3905(1971)〕の方法で牛の関節軟骨から単離する。このコラーゲンを0.1M酢酸に溶解し-20℃で保存した。タイプⅡのコラーゲン溶液を2mg/mlの濃度まで希釈し、等量の不完全なフロインドのアジュバント(ICFA)で完全に乳化する。コラーゲン(約0.5mg)を含む乳濁液を6匹の生まれつきのルイス雌性ラット(Charles River Breeders, 170-200g)の、背中のいろいろな場所に、皮内注射する。炎症応答を評価するための試験期間中1週間に3回それぞれのラットの後肢容量を測定して記録する。動物には被検薬剤を、1週間に5日間(月曜日から金曜日まで)強制的経口投与で、カルボキシメチルセルローズに懸濁して与える。本試験の終わり(28または30日目)に、動物の血液を心臓穿刺により抜き取り、血清中の抗タイプⅡのコラーゲン抗体の濃度を、[illegible]タイプⅡのコラーゲンを感作させるグルタルアルデヒド処理羊赤血球〔Avrameas et al., Immunochemistry, 6, 67(1969), Andriopoulos et al., Arth. Rheum., 19, 613(1976)〕を用いた受動的血球凝集反応法により推定する。タイプⅡのコラーゲンに対する細胞応答または遅延過敏応答はラジオメトリック・イヤー・インデックス・アッセイ(radiometric ear index assay)〔Kostiala, Immunology, 33, 561, (1977)〕により測定する。実験において、タイプⅡコラーゲンによる免疫のために起こる骨損傷および変形の回数は、それぞれの群から2~3匹選んで後肢のラジオグラフを測定して決定する。陰性対照(negative control)として何匹かのラットにはICFAだけを注射した。

上記の方法に従って行なったある実験においては、3-O-n-オクタデシル-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸および3-O-n-オクタデシル-L-アスコルビン酸を被検薬剤とし、経口的に用量50mg/kgを投与した。前者の化合物はタイプⅡのコラーゲンの注射により誘起される後肢の肥大を約50%抑制し、後者の化合物は後肢容量をICFA処理ラット(陰性対照)の場合に比して実質的に変えることはなかった。3-O-n-オクタデシル-L-アスコルビン酸を用量50mg/kgで用いた別の実験では、後肢容量は、タイプⅡのコラーゲンで免疫してあるが被検薬剤では処理していないラット(陽性対照)に比して、90~100%低くなった。3-O-n-オクタデシル-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸を同じ用量で用いると、後肢容量は陰性対照と差異がなかった。

3-O-n-オクタデシル-L-アスコルビン酸をもっと低用量で用いた場合、12.5mg/kgでは後肢容量を約25%低減させ、1.25mg/kgでは後肢容量は対照と差異がなかった。

2,3-ビス-O-(n-オクタデシル)-L-アスコルビン酸を用量12.5および25mg/kgで用いても後肢容量を低減させる(33~67%)。3-O-(m-トリフルオロメチルベンジル)-L-アスコルビン酸を25mg/kgで用いても、後肢容量はICFA対照の場合と実質的に同じであった。

次に掲げる化合物は、用量15mg/kgを経口投与したときタイプⅡのコラーゲン注射により誘起される後肢肥大を実質的に低減させた。3-O-n-ヘプタデシル-L-アスコルビン酸、2,3-O-ビス(4-シアノベンジル)-5,6-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸、3-O-(4-シアノブチル)-5,6-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸および5,6-O-(1-n-デシルエチリデン)-L-アスコルビン酸。

本発明化合物を脈管形成阻害剤として利用する際には、非経口的にも経口的にも投与してよいが経口投与が好ましい。経口用剤としては、(I)式の化合物の適量を1種以上の汎用される製薬上許容される賦形剤、例えばデンプンなどと混合し、1カプセル中に1用量またはその数分の1を含むようにゼラチンカプセルに入れておく。または、混合物、デンプン、滑沢剤およびその他の所望に応じた製薬上許容される賦形剤の混合物を、錠剤成

分をそれぞれが100～300mg含むように錠剤に打錠する。錠剤には、1用量より少量か数分の1量を用いる場合は、割線をつけるとよい。非経口投与用には、薬物を用量または複用量として投与する。どの投与形態をとるにしても、各々の薬物単位用量は、潰瘍形成を阻害するのに有効なだけの量の上記(I)式の化合物を含むようにする。哺乳動物における1日の薬用量は、哺乳動物の体重当り10～100mg/kgの範囲内とする。

特許出願人　イーライ・リリー・アンド・カンパニー
代理人　弁理士　岩崎　光隆

第1頁の続き

⑤Int. Cl.³	識別記号	庁内整理番号
//(C 07 D 407/04		—
307/00		7043—4C
317/00)		7432—4C
(C 07 D 405/12		—
307/00		7043—4C
209/00)		6807—4C
(C 07 D 405/14		—
307/00		7043—4C
317/00		7432—4C
209/00)		6807—4C

⑫発明者　ラッセル・エル・バートン
アメリカ合衆国インデイアナ州インデイアナポリス・ベルーガ・レイン・アプト1-B3475番地

⑫発明者　ジエス・アール・ビユーリー
アメリカ合衆国インデイアナ州インデイアナポリス・ホイト・アベニユー4306番地

⑫発明者　ステフエン・エル・ブリツグス
アメリカ合衆国インデイアナ州クレイトン・ルーラル・ルート#1ボツクス483

⑫発明者　ジヨセフ・ダブリユ・パートン
アメリカ合衆国インデイアナ州グリーンフイールド・アール・アール#4ボツクス360